

ANNÉE 1928

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Laurence-Marthe-Marie-Etiennette MORET

Externe des Hôpitaux

Née le 3 Janvier 1897

à Nevers (Nièvre)

La

Vaccinothérapie des Méningites Cérébro-Spinales par l'Endoprotéine Méningococcique en particulier chez l'Enfant

Président : M. le Professeur PIERRE TEISSIER

ÉDITIONS MÉDICALES N. MALOINE

27, rue de l'École de Médecine, 27

PARIS

1928

ANNÉE 1928

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Laurence-Marthe-Marie-Etiennette MORET

Externe des Hôpitaux

Née le 3 Janvier 1897

à Nevers (Nièvre)

La Vaccinothérapie des Méningites Cérébro-Spinales par l'Endoprotéine Méningococcique en particulier chez l'Enfant

Président : M. le Professeur PIERRE TEISSIER

ÉDITIONS MÉDICALES N. MALOINE

27, rue de l'École de Médecine, 27

PARIS

1928



I. — PROFESSEURS

Le Doyen. M. ROGER

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale	ROUVIERE.
Physiologie	CUNEO.
Physique médicale	ROGER.
Chimie organique et chimie générale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	Marcel LABBE.
Pathologie chirurgicale	SICARD.
Anatomie pathologique	LECENE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	PRENANT.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène	LOEPER.
Médecine légale	Léon BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MENETRIER.
	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale	BROCO.
Pathologie médicale	BRULE.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRE.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ECALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHEL Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.

III. - AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	TANON.
Pathologie médicale	RETTERRER.

IV. - AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL LAVASTINE.
Clinique médicale infantile	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEREBoullet.
Clinique médicale	LERI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique médicale	VILLARET.

V. - CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MES PARENTS

A MES FRÈRE ET SŒURS

A MES AMIES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR P. LEREBoullet
Professeur agrégé
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a guidée dans
l'élaboration de ce travail.*

*Hommage de notre profonde
reconnaissance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER
Professeur de Clinique
des Maladies Infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse.*

Hommage respectueux.

AU DOCTEUR Fr. SAINT-GIRONS
Chef de Laboratoire à l'Hôpital des Enfants Malades

AU DOCTEUR J. REILLY
Chef du Laboratoire de l'Hôpital Claude Bernard

*Témoignage de notre gratitude
pour les conseils qu'ils n'ont
cessé de nous prodiguer dans
l'élaboration de ce travail.*

AVANT-PROPOS

Il y a peu d'années encore, la méningite cérébro-spinale comptait parmi les affections dont le traitement semblait bien fixé : la sérothérapie, pourvu qu'elle fut instituée précocement, donnait des résultats vraiment satisfaisants. Il n'en va plus de même à l'heure actuelle ; pour des raisons qui sont exposées plus loin, la sérothérapie compte des insuccès dont la fréquence est navrante. On avait essayé, avec des résultats intéressants, de lui ajouter la vaccinothérapie (Boidin et Weissebach, Florand et Fiessinger, Méry et Girard, Sergent). Boidin fit sur ce sujet un rapport documenté au Congrès de Médecine de Bordeaux de 1923. Boidin (Société Méd. des Hop., 14 mai 1926) obtient la guérison de méningococcémie en associant à la sérothérapie et à la vaccinothérapie l'abcès de fixation ainsi que Lesné, Marquézy et Lambling (Soc. Méd. des Hop., 16 juillet 1926).

Les recherches récentes de Reilly et Luton ont apporté un nouveau moyen de traitement de la méningite cérébro-spinale par une endoprotéine employée en injections intramusculaires et intra-rachidiennes. Cette endoprotéine est obtenue en broyant dans un mortier d'agate des méningo-

coques (cultivés sur gélose ascite, recueillis dans du sérum physiologique par raclage, isolés ensuite par centrifugation, et enfin desséchés dans le vide) avec 40 % de leur poids de chlorure de calcium. Il est nécessaire de préconiser le broiement pendant au moins une heure et l'on peut, de temps en temps, sur une lame, se rendre compte du degré de la destruction microbienne ; lorsqu'on a une poudre impalpable, on la reprend par l'eau distillée de façon à obtenir une solution isotonique à 8 ‰. Ce liquide est laissé pendant 24 heures à la glacière et, au bout de ce temps, on enlève les corps microbiens par centrifugation ; on décante le liquide absolument limpide qui surnage et qui contient une grande partie des albumines microbiennes. Il est nécessaire de le conserver par la suite à la glacière.

L'endoprotéine ainsi obtenue se présente sous forme d'un liquide absolument limpide, mais devenant légèrement opalescent lorsqu'on le chauffe à 56° pour le stériliser. Employée en injections intramusculaires ou intrarachidiennes, cette endoprotéine a donné des résultats vraiment intéressants.

Nous avons pu suivre dans le service de notre maître M. le Professeur Agrégé Lereboullet plusieurs cas de méningites cérébro-spinales traitées par cette endoprotéine.

Nous devons à M. le Professeur P. Teissier et à M. Reilly, que nous tenons à remercier de l'aide qu'il a bien voulu apporter à notre travail, d'autres cas suivis chez l'adulte.

Ceci permet d'émettre une opinion sur les résultats obtenus par l'endoprotéinothérapie dans le traitement de la Méningite cérébro-spinale.

Dans un premier chapitre, nous exposerons l'état actuel de la sérothérapie.

Dans un deuxième, les effets de l'endoprotéine chez le sujet normal.

Dans un troisième, nous montrerons, chez l'adulte et l'enfant, le résultat de méningites cérébro-spinales ou de méningococcémies traitées par l'endoprotéine.

Dans un quatrième, les résultats obtenus par le même traitement chez le nourrisson.

Les précédents chapitres nous fourniront les preuves pour dire que l'endoprotéine n'est vraisemblablement pas spécifique de la méningite cérébro-spinale.

Enfin, nous terminerons ce travail en disant un mot de la mise en œuvre du traitement.

CHAPITRE I

Etat actuel de la Sérothérapie

L'historique de la sérothérapie antiméningococcique peut se diviser en trois périodes :

- la première va de 1908 à 1914
- la deuxième de 1914 à 1919
- la troisième de 1919 à nos jours.

Cependant, avant 1908, il faut citer les travaux de Weichselbaum qui avait, en 1886, découvert le germe, et dans les années suivantes, établi son identité et son rôle dans l'étiologie de la méningite cérébro-spinale épidémique. A la suite des travaux de Weichselbaum, Flexner étudia l'effet d'injections de cultures de méningocoques sur des chevaux et constata, vers 1906, qu'il pouvait ainsi arriver à les immuniser. A la même époque, des Allemands : Kolle, Wassermann, Ruppel, un Autrichien Markl font connaître les résultats de recherches analogues. — Ces premiers travaux permirent à Dopter, en 1907, de préparer un sérum anti-méningococcique. — Il ne tarda pas à être employé : *1^{re} période*. Dès 1908, au cours d'une violente épidémie ce sérum donna d'excellents résultats comme le prouvent les statistiques publiées à cette époque, qui toutes, indiquent un abaissement notable de la mortalité. On pouvait donc espérer avoir trouvé le

remède spécifique, car, dans les années suivantes, on note des résultats aussi satisfaisants. — Ainsi à l'hôpital Claude Bernard, M. le Professeur Pierre Teissier montre que la mortalité est tombée à 19 %, au lieu de 75 à 80 % avant la sérothérapie. MM. Netter et Debré montrent une chute de 37 % à 10,9 %. Ceci permit à ces auteurs de dire que : « l'heureuse influence du sérum ne se « manifeste pas seulement par l'abaissement de la mortalité. « Elle se traduit par l'atténuation des symptômes, l'abréviation « de la durée de la maladie, la moindre proportion des compli- « cations... Dans un certain nombre de cas la guérison se fait « par une défervescence brusque qui fait suite à l'injection de « sérum ».

Les résultats publiés à l'étranger sont aussi satisfaisants.

Cependant, il convient d'ajouter que, quelques années après, en 1911, M. Dopfer remarqua certains cas de méningite sur lesquels le sérum n'avait aucune action. Il chercha donc le germe de ces méningites et parvint à isoler par culture du liquide céphalo-rachidien ou du sang le groupe des paraméningococques, qu'il classa en 3 groupes, un peu différents du germe de Weichselbaum. Celui-ci était, du reste, le plus fréquemment observé dans les méningites. M. Dopfer, devant les quelques cas d'insuccès du sérum, prépara un nouveau sérum antiparaméningococcique, lequel fut aussi efficace que le premier.

2^{ème} période : 1914-1919. Des circonstances nées de la guerre amenèrent en France la constatation d'échecs successifs dans la sérothérapie. En effet, en 1916, on remarqua en France la fréquence des insuccès des deux sérums préparés par Dopfer, on

fait de nouvelles recherches et on constate, comme on l'avait fait précédemment en Angleterre, la prédominance de méningites à paraméningocoques. Gordon avait classé les paraméningocoques en 4 groupes I, II, III et IV et il ne faut pas oublier que M. Dopter les avait, lui aussi, isolés et classés, comme nous l'avons dit plus haut, en 3 groupes : α , β , γ .

Les cas où le sérum se montrait inefficace devenant de plus en plus nombreux, en France et à l'Etranger, MM. Maurice Nicolle, Debains et Jouan furent amenés à poursuivre les recherches de M. Dopter. C'est ainsi qu'ils arrivèrent à isoler une quatrième race de paraméningocoque. Ils firent une nouvelle classification des germes qu'ils appelèrent méningocoques A B C D. Ils constatèrent la prédominance du méningocoque B, ou II de Gordon, qui, jusqu'alors était inconnu en France.

On attribue le grand nombre de ces diverses formes de méningites et, en particulier, la prédominance des méningites à méningocoque B, que l'on peut constater à cette époque, à la venue en France des troupes alliées puisqu'en Angleterre cette forme de méningite est la plus fréquemment observée.

On se mit donc en devoir de préparer de nouveaux sérums : des sérums monovalents pour chaque groupe et même un sérum polyvalent A et B.

3^{ème} période. Malheureusement, malgré ces diverses modifications apportées à la préparation des sérums, les succès, notamment en ce qui concerne le sérum anti B, se sont multipliés depuis 1919.

Au mois de juin 1925, M. le Professeur Pierre Teissier, dans une de ses cliniques, insista sur la gravité des méningites cérébro-spinales, qui, depuis 1919, avaient été traitées dans son service et sur la mortalité élevée malgré une technique de sérothérapie aussi rigoureuse que possible. « La situation n'était plus, après « la guerre, celle que j'avais constatée à l'Hôpital Claude Ber- « nard lors de l'épidémie de 1908 et dans les années qui suivi- « rent. — Ce n'était plus la proportion de succès qui m'avait « permis de louer avec nombre de mes collègues l'efficacité du « sérum antiméningococcique. Ce n'était plus les statistiques « remarquables témoignant de l'abaissement de la mortalité à « 19 %, 13 %, 11 %, mais le retour aux taux désespérants de la « période qui avait précédé toute intervention sérothérapique... « Vous comprendrez que, devant un résultat aussi décourageant, « j'ai été conduit à me demander en définitive, toutes raisons « bien pesées, s'il ne fallait pas cesser de croire à l'activité du « sérum antiméningococcique ».

D'après les statistiques dressées à l'Hôpital Claude Bernard — de 1919 aux 2 premiers mois de 1925 : sur 69 cas de méningites cérébro-spinales, 47 se sont terminés par la mort. Ce taux élevé de la mortalité explique le pessimisme du professeur Pierre Teissier. Il fait observer, du reste, que ces échecs de plus en plus nombreux ne sont nullement limités à la France, mais sont également enregistrés à l'étranger, notamment en Angleterre. Il en conclut donc que : « l'acte thérapeutique si indispen- « sable et si rationnel que représente la sérothérapie peut donc

« échouer dans des circonstances où le sérum semble seul pouvoir être incriminé ».

Quelles sont les causes de ces succès, il est difficile de les indiquer nettement car l'observation n'a pas encore permis de s'en rendre exactement compte. Sont-ils dus à la virulence du méningocoque B, à la disposition anatomique des lésions, à des associations microbiennes, à l'infériorité du sérum antimicrobien dont l'action est moins évidente que celle des sérums antitoxiques, ou encore à la difficulté de préparer un sérum adapté à des espèces microbiennes variant sans cesse ?

« L'activité spécifique du sérum, ajoute le Professeur Teissier, « doit se dévoiler rapidement et complètement comme celle du « salicylate de soude à l'égard du rhumatisme articulaire aigu, « des sels de quinine contre le paludisme, des sels arsénicaux « vis-à-vis des trypanosomiasés ».

Devant ces succès on était amené à rechercher une médication qui put remplacer la sérothérapie ou s'ajouter à elle. C'est de ces constatations que sont nés les divers essais de vaccinothérapie, de choc thérapeutique à l'aide des injections de lait et d'autres médications. MM. Reilly et Luton ont essayé, dans le service du Professeur P. Teissier, la vaccinothérapie à l'endoprotéine et c'est d'elle dont nous allons maintenant parler.

CHAPITRE II

Action de l'Endoprotéine chez le sujet normal

Les travaux de MM. Reilly et Luton ont montré la non toxicité de l'endoprotéine et ont ainsi permis de rechercher les effets d'injections d'endoprotéine chez un sujet normal.

M. Luton, après avoir pratiqué les différentes voies d'injections et à des doses variées, a constaté :

1°) Par *injections sous-cutanées*.

La dose minime de 2/10 de C³ ne détermine aucune réaction ni locale, ni générale.

Avec 1/2 cc. parfois il se produit une petite réaction locale de peu de durée, accompagnée d'une légère élévation thermique à 37°5, 37°8.

Avec une dose plus forte : 1 centimètre cube, l'élévation thermique seule est plus intense, chez certains individus elle atteint parfois 39° et dure quelques heures.

De même lorsqu'on augmente encore la dose, jusqu'à 2 centimètres cubes 1'2, la température atteint rapidement 39°, elle est précédée d'un frisson, persiste plus longtemps, puis retombe brusquement à 37° et ne laisse aucun phénomène morbide.

2°) *Injections intra-musculaires*.

Si l'on pratique les injections intra-musculaires on constate les mêmes phénomènes qu'avec les injections sous-cutanées.

D'après les diverses observations qu'il a relevées, M. Luton conclut que :

« La dose nécessaire pour déclencher chez un individu une
« réaction générale paraît être de 1 cc. 5 à 2 cc. par voie sous-
« cutanée ou intra-musculaire. Cependant, il existe des variations
« suivant les sujets : les uns paraissent plus sensibles à l'injec-
« tion de ces albumines microbiennes et il nous paraît sage en
« particulier de n'employer que des doses faibles chez les per-
« sonnes et surtout chez les enfants ayant présenté déjà une
« crise d'asthme ou d'urticaire ».

3°) *Injectons intra-veineuses.*

Avec les injections intra-veineuses la réaction générale est intense même à une dose très faible. Ainsi, une dose d'un centimètre cube d'endoprotéine diluée au 1/150 amène très rapidement une élévation de température à 39° précédée d'un grand frisson.

Ces réactions varient suivant les sujets.

Elles paraissent dues à l'action des nucléo-protéines ; en effet, si on les enlève par l'acide acétique on peut injecter 3 cc. et même plus d'endoprotéine sans avoir de réaction.

4°) *Injectons intra-dermiques.*

Des injections intra-dermiques, faites avec des dilutions variées d'endoprotéine, montrent une faible réaction locale — la même chez un sujet normal et chez un sujet atteint de méningite céré-

bro-spinale. Seuls les malades guéris de méningite cérébro-spinale ne présentent aucune réaction.

5° *Injectons intra-rachidiennes.*

Les injections intra-rachidiennes n'auraient pu être tentées expérimentalement chez le sujet normal comme les injections précédentes. Le hasard qui, bien souvent, a été le point de départ de nouvelles découvertes, a encore servi M. Reilly dans cette occasion.

Une malade hospitalisée pour granulie présenta des signes méningés qui firent penser à une méningite cérébro-spinale ; la ponction lombaire ramena un liquide légèrement louche dont l'ensemencement fut négatif. Malgré cela, en présence de la persistance des signes cliniques, on tenta une injection intra-rachidienne d'endoprotéine. Celle-ci fut suivie quelques heures après d'une violente réaction, frisson, augmentation de la céphalée, de la raideur de la nuque, élévation thermique. Le lendemain, la température resta élevée. Une nouvelle ponction lombaire ramena un liquide louche. A l'examen du laboratoire on trouva un grand nombre de polynucléaires intacts, des leucocytes, et l'ensemencement fut toujours négatif.

Devant les modifications du liquide et l'ensemencement négatif on ne renouvela pas l'injection d'endoprotéine. Pendant quatre ou cinq jours les signes méningés persistèrent tout en décroissant, la température resta élevée et une 3^e ponction lombaire ramena un liquide moins louche et toujours aseptique. Et

ce n'est qu'après une semaine environ que le liquide redevint clair, les signes méningés disparurent complètement.

On s'était donc trouvé en présence d'une malade ayant, au cours d'une granulie, présenté quelques signes méningés et par suite d'une injection d'endoprotéine avait fait une méningite puriforme aseptique.

Cet ensemble de constatations montre donc l'action de choc exercée par l'endoprotéine mais aussi son inocuité chez le sujet normal.

CHAPITRE III

Action de l'Endoprotéine chez le sujet atteint de méningite cérébro-spinale

Parmi les observations que nous allons rapporter, nous publierons d'abord deux observations dues, l'une à M. le Médecin Principal Dusolier et qui nous a été communiquée par M. Reilly, l'autre au Professeur Teissier ; nous les ferons suivre de celles que nous avons suivies dans le service de notre maître M. Lereboullet et qui ont déjà fait l'objet d'une communication à la Société de Pédiatrie (MM. Lereboullet et Marcel David, Société de Pédiatrie, 21 juin 1927 ; nous terminerons enfin par une observation communiquée par M. Cathala à la même séance de pédiatrie.

Observation I. — Méningite cérébro-spinale grave traitée par le sérum, puis par l'endoprotéine, et guérie.

Le soldat R.... du 109^e R. A. L., âgé de 27 ans 1/2, entre à l'hôpital militaire le 20 janvier 1928 au soir, sous le diagnostic de grippe. On est en pleine épidémie et rien ne permet de croire ce diagnostic inexact. La température est à 40°7. Dans la nuit apparaissent et à la visite du 21 au matin on constate :

1°) un purpura généralisé surtout marqué aux membres inférieurs ;

2°) un gonflement indolore du genou gauche.

La température est tombée à 38°6 ; on recherche quelque manifestation pleurale que l'on ne trouve pas. Malgré l'absence de ce troisième symptôme, on pense à la possibilité d'une méningococcémie et on admet ce diagnostic comme étant le plus probable.

La journée du 21 se passe à provoquer des recherches de laboratoire (examen du mucus naso-pharyngien, prélèvement de sang pour l'hémoculture au niveau des taches de purpura). Disons tout de suite que ces examens seront négatifs, y compris celui des épanchements articulaires pratiqués quelques jours plus tard.

Le 22 janvier au matin l'aspect du malade est modifié. La nuit a été mauvaise. Il s'est plaint de la tête. A 10 heures on constate la raideur de la nuque très nette, alors qu'elle n'existait pas une heure plus tôt ; mydriase nette par ailleurs. L'hydartrose du genou gauche a augmenté, et le genou droit est pris également. Une ponction lombaire immédiatement pratiquée donne issue à un liquide louche s'écoulant en gouttes précipitées, on en retire 50 centimètres cubes. — La sérothérapie est automatiquement déclenchée. Elle est poursuivie *trois jours entiers*, c'est-à-dire jusqu'au 24 janvier inclus, au cours desquels trois jours le malade reçoit 235 c. c. de sérum polyvalent dont 145 c. c. dans le rachis,

90 c. c. dans les muscles. Les résultats de ces trois jours s'expriment :

1° *au laboratoire* comme suit :

1 ^{er} jour 22 janvier	sucré	0
	albumine	1 gr. 50
	polynucléaires	92 %
	germes	néant
2 ^e jour 23 janvier	mêmes résultats . . .	
3 ^e jour 24 janvier	sucré	0,30
	albumine	0,75
	polynucléaires	70 %
	germes	néant

2° *cliniquement*

— le 23 *janvier* : amélioration des symptômes, le malade a dormi un peu, il n'est pas agité et répond bien aux questions. Les taches purpuriques ont beaucoup pâli, les douleurs articulaires ont diminué.

— le 24 *janvier* : l'amélioration persiste ; pouls ralenti, urines plus abondantes. Disparition de la mydriase.

Et le 4^e jour, 25 *janvier*, non seulement il n'y a plus d'amélioration, mais on constate un léger retour en arrière. Le liquide de ponction contient :

sucré	0,20
albumine	0,70
polynucléaires	75 %
germes	méningo intracellulaire

et l'on note au moment de la ponction que le liquide retiré est jaune, indice que la séreuse n'absorbe plus. C'est sur ces signes

et aussi sur le caractère à grandes oscillations de la température que je décide de cesser l'emploi du sérum. J'injecte 2 c. c. de protéine dans les muscles et 1 c. c. 5 dans le canal rachidien. Le malade a un frisson vers deux heures, suivi de sueurs. La température monte à 41°, tous signes de choc qu'il est indispensable d'obtenir pour avoir la certitude que la dose injectée a été suffisante.

26 janvier. La nuit a été mauvaise. Le matin le malade a un peu de délire bien que la température ait baissé. Retour de la mydriase, agitation. L'après-midi on fait une nouvelle ponction lombaire et une injection de 2 c. c. de protéine intra rachidienne. L'examen du liquide céphalo rachidien n'est guère encourageant ; le sucre est retombé à 0, l'albumine est montée à 0,90, les polynucléaires comptent pour 95 %.

Le 27 janvier : la nuit a été agitée, le matin, calme, la température est à 39°3.

28 janvier : la nuit n'a pas été bonne ; délire tranquille, affaiblissement du malade qui répond mal aux questions. Le liquide retiré est cependant plus clair en hypertension. On fait une injection intra-musculaire de 2 c. c. de protéine. Après-midi calme avec sommeil.

29 janvier : la nuit a été meilleure ; l'état général est plus satisfaisant. Le résultat du prélèvement du 28 indique :

sucre.	0
albumine	0,40
polynucléaires.	84 %
germes	méningocoques rares.

30 janvier : nuit bonne, plus de délire. Le matin, on constate la suppression des urines — *sondage 1 l 1/2*. Le malade a une abolition complète de la vue droite. On fait une *nouvelle ponction lombaire*, liquide *très clair*. En présence des résultats meilleurs de l'examen du liquide (sucre 0, 30, pas de germes), une injection *intra musculaire de 2 c. c. de protéine* est pratiquée.

31 janvier : Bon état, le malade a pu uriner ; vision toujours abolie à l'œil droit.

1^{er} février : l'amélioration continue ; le malade est laissé au repos. Il est nourri par œufs, bouillies.

2 février : Ponction lombaire ; le liquide est très clair.

3 février : le liquide d'hier présentant des méningocoques extra-cellulaires, une injection de protéine intra rachidienne est pratiquée. Elle est suivie cet après-midi d'une forte fièvre avec pouls 128.

5 février : la réaction prévue s'est produite et la température baisse progressivement.

7 février : ponction pratiquée ; liquide céphalo rachidien très clair ; la température oscille encore entre 38 et 39.

8 février : grande amélioration. Le malade donne l'impression d'un convalescent, la température est 37°4.

13 février : La température n'est cependant pas à 37 bien que le pouls soit très bon et que le malade s'alimente. *Ponction lombaire : très peu de liquide clair.*

Le malade a quitté l'hôpital le 17 mars complètement guéri.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'une méningite céré-

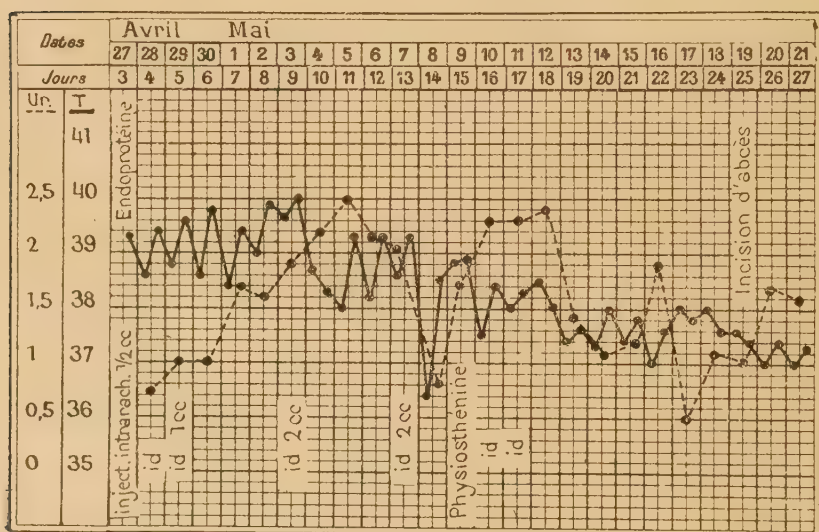
bro-spinale grave traitée dès le 2^e jour et pendant les trois jours suivants par la sérothérapie au cours desquels le malade reçoit 235 c. c. de sérum polyvalent :

145 c. c. intra rachidien

90 c. c. intra musculaire

Une amélioration des signes méningés s'amorce dès la 1^{re} injection et se continue jusqu'à la 3^e injection. Mais ce n'est qu'une amélioration apparente et passagère, car la température restant élevée et gardant un caractère à oscillation d'amplitude de 1°1/2, montre l'inefficacité de l'action du sérum.

Ce n'est qu'après l'injection d'endoprotéine qu'on voit disparaître les clochers thermiques, et la température atteindra pro-



gressivement la normale. Enfin, il paraît intéressant de signaler aussi la disparition des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien après la 3^e injection d'endoprotéine.

Observation II. — Méningococcémie à type pseudo-palustre, sans épisode méningé, guérie dès la deuxième injection d'endoprotéine, seul traitement institué.

M. L....., âgée de 23 ans, entre à l'hôpital Claude Bernard le 2 décembre avec des douleurs au niveau des membres inférieurs, prédominant au niveau des mollets sur le trajet du sciatique.

Le 5 décembre, les bras se prennent également mais restent moins douloureux que les jambes. On la met immédiatement au salicylate qui amène une sédation assez rapide des phénomènes douloureux.

A l'auscultation on trouve : les bruits du cœur un peu assourdis. Pas de souffle orificiel. La malade a eu cependant une crise rhumatismale à l'âge de 13 ans qui a duré 3 mois.

10 décembre : on trouve un premier bruit un peu prolongé et qui paraît dû à un souffle extra-cardiaque.

Le 11, poussée thermique avec recrudescence douloureuse.

Le 12, existence d'éléments cutanés sur les membres, les uns maculeux, d'autres papuleux, d'autres enfin bulleux.

Le 16, nouveau clocher, nouvelle poussée d'éléments cutanés sur les membres.

Le 19, nouveau clocher. On fait une hémoculture mais un peu tardivement, la température est tombée à 38°6. L'hémoculture est négative.

Le 21, nouvelle poussée de température à 39°4 le matin. Les clochers thermiques s'accompagnent toujours de frissons et de sueurs.

Pas de nouvelles crises articulaires.

On fait une nouvelle hémoculture qui montre le lendemain la présence de méningocoques de type B.

Devant ce résultat on pratique, le 22, une injection *intra-musculaire de 2 c. c. de protéine méningococcique*.

Le 24, nouvelle poussée thermique avec apparition d'éléments cutanés au niveau des avant-bras.

Le 26, *seconde injection de 4 cc. de protéine méningococcique*. Cette dernière met fin aux crises thermiques et la malade sort guérie le 13 janvier.

En résumé, il s'agit d'un cas de méningococcémie B à forme pseudo-palustre, succédant à une crise douloureuse articulaire, et n'ayant présenté à aucun moment d'épisode méningé. Le traitement a uniquement consisté en injections *intra-musculaires*. Il paraît certain que ces injections ont amené la guérison. Les crises thermiques se rapprochaient chaque jour. Entre la 1^{re} et la 2^e crise il s'est écoulé un intervalle de 4 jours. Entre la 2^e et la 3^e, 3 jours seulement, et enfin 2 jours seulement entre la 3^e et la 4^e crise. C'est alors qu'on pratique l'injection d'endoprotéine et il se passe 4 jours avant une nouvelle poussée thermique. Et la *deuxième injection*, très forte il est vrai, a mis fin à ces crises thermiques.

On peut retenir comme conclusion : la rapide efficacité des

injections intra-musculaires dans les méningococcémies. M. Luton avait du reste déjà cité plusieurs exemples dans sa thèse.

Observation III. — Méningite cérébro-spinale grave (traitée par l'endoprotéine seule) et terminée par la guérison.

Enfant N... (Ernest), 14 ans, entre Salle Labrie le 27 avril 1927, dans un état subcomateux avec délire et fièvre élevée. Bien portant jusqu'au 25 avril, jour où il a ressenti brusquement une très vive céphalée qui l'oblige à quitter son travail. Durant son retour, il perd connaissance et est ramené chez lui dans le subcoma. Il est alors très agité, délirant par moments, prostré et anéanti à d'autres. La fièvre est de 40°. En interrogeant plus à fond les parents, on apprend que l'enfant avait souffert de la gorge quelques jours auparavant.



Examen à l'entrée (27 avril 1927). Enfant subcomateux, délirant, se plaignant d'une souffrance horrible dans la tête.

La face est vultueuse, anxieuse, mais surtout l'attitude est caractéristique : tête en extrême hyperextension sur la nuque, membres inférieurs en triple flexion ; les membres supérieurs, par contre, ne sont pas contracturés. Hyperesthésie considérable, mais pas de paralysie. Les réflexes tendineux sont vifs, le signe de Babinski se montre positif des deux côtés.

Les signes généraux sont très marqués : température $39^{\circ}2$, pouls à 100 mais bien frappé et régulier, sueurs abondantes, mais aucune manifestation cutanée.

L'hémoculture est négative.

La ponction lombaire par contre décèle un liquide céphalo-rachidien franchement purulent sans hypertension notable, contenant 350 éléments par mm^3 , constitués la plupart par des polynucléaires avariés. On constate la présence de très nombreux diplocoques gram négatif, extra et intra-cellulaires, qui, identifiés se montrent être du méningocoque A.

On pratique immédiatement une injection intra-rachidienne de 0 cmc. 5 d'endoprotéine méningococcique. Injection simultanée de 5 cm^3 de lait intra-musculaire (à défaut d'endoprotéine dont nous n'avons qu'une très faible provision).

Aucune réaction consécutive.

Le 28 avril, état stationnaire ; urines rares : 500 cm^3 ; température : le matin $38^{\circ}8$, le soir $39^{\circ}4$.

On injecte de nouveau 0 cm³, 5 d'endoprotéine rachidienne, et 10 cm³ de lait intramusculaire, sans aucune réaction.

Le liquide céphalo rachidien est toujours purulent et contient des méningocoques en abondance, méningocoques qui poussent facilement sur gélose ascite.

Le 29 avril, état stationnaire, quoique la céphalée soit un peu moins vive. Température, le matin 38°9, le soir 39°4. Urines : 1 litre par 24 heures.

Injection de 1 cm³ d'endoprotéine intra-rachidienne, injection de 15 cm³ de lait intramusculaire. Toujours aucune réaction consécutive.

Le 30 avril, pas d'amélioration notable, fièvre aux environs de 39°. Urines : 1 litre. Injection de 20 cm³ de lait.

Le 1^{er} mai, aucun changement, mais noter un début de crise urinaire : 1800 gr. par 24 heures.

Le 2 mai, la diurèse persiste à 1800 grammes, mais l'état général ne se modifie guère. On pratique une injection intramusculaire de 20 cm³ de lait.

Le 3 mai, aggravation : fièvre à 40° avec état syncopal ; on constate l'apparition d'un érythème scarlatiniforme fugace sur la cuisse droite. La diurèse se maintient aux environs de 2 litres.

On injecte 2 cm³ d'endoprotéine intra-rachidienne. Cette injection est suivie d'une très violente réaction générale : frissons, claquement de dents, céphalée atroce, lipothymies, fièvre à 40°.

Le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent avec nombreux méningocoques.

Le lendemain 4 *mai*, l'enfant semble très amélioré, la contracture de la nuque est moins intense, la céphalée a disparu, le malade plus présent répond pour la première fois d'une manière correcte aux questions qu'on lui pose. Température à 38°8, pouls à 100 ; la crise urinaire s'amplifie : 2.300 gr.

Injection de 20 cm³ de lait intramusculaire.

Pour la première fois la fièvre n'atteint pas 39° le soir.

Le 5 *mai*, l'amélioration s'accroît; température matinale 38°; polyurie : 2300 gr. Mais le mieux ne persiste pas et le soir même la fièvre s'élève à 39°4.

Le 7 *mai*, légère aggravation, reprise de la céphalée, fièvre matinale à 39°.

Devant ces phénomènes, on pratique une cinquième injection intrarachienne de 2 cm³ d'endoprotéine. Pas de réaction nette consécutive. Le liquide céphalo-rachidien contient un nombre énorme de méningocoques mais l'ensemencement sur gélose ascite ne donne pas lieu au développement de colonies.

Le lendemain 8 *mai*, la fièvre tombe à 37°4, l'enfant se sent mieux. Durant les jours suivants, l'amélioration s'accroît, les contractures s'atténuent, quelques mouvements spontanés deviennent possibles. La diurèse persiste, la fièvre diminue, puis disparaît. On a pratiqué les 9, 10 et 11 *mai* une injection sous-cutanée quotidienne de physiosthénine.

Du 14 au 20 *mai*, l'état général semble moins bon, la fièvre

réapparaît aux environs de 38° ; le tout semblant en rapport avec la constitution d'un petit abcès du flanc droit.

Le 20 mai, incision de l'abcès avec issue d'une grande quantité de pus, contenant à l'examen direct et à la culture de nombreux staphylocoques dorés et des méningocoques.

A la suite de l'incision de l'abcès, la fièvre tombe définitivement.

La convalescence se poursuit durant le mois de juin et l'enfant quitte l'hôpital complètement guéri, *sans séquelle*, le 29 juin 1927.

Une ponction lombaire pratiquée le 20 juin avait montré un liquide clair absolument normal.

L'enfant a été revu plusieurs fois et tout récemment, il continue à bien aller.

En résumé, il s'agit d'un enfant atteint de méningite cérébro-spinale grave, traitée sans sérum par cinq injections d'endoprotéine méningococcique. Le petit malade a reçu durant les 3 jours consécutifs à son entrée 0 cm³ d'endoprotéine intrarachidienne sans réaction, sans amélioration notable, sans autre indice favorable qu'une ébauche de crise urinaire au 5^e jour. Le huitième jour, quatrième injection d'endoprotéine intrarachidienne à la dose de 2 cm³, suivie de réaction intense et d'amélioration manifeste, mais sans lendemain. Le douzième jour enfin : cinquième injection de 2 cm³, d'endoprotéine intra-rachidienne sans réaction consécutive mais suivie le lendemain matin d'une chute brusque de température et d'une amélioration progressive de l'état général.

fant se plaint de la gorge et les parents constatent une gorge très rouge. Après une amélioration passagère, l'enfant est prise dans la nuit du 24 au 25 avril d'une céphalée violente accompagnée de nombreux vomissements alimentaires.

Le 27 avril, à l'entrée, on est en présence d'une enfant au visage vultueux, se plaignant d'une céphalée très vive et de rachialgie. Pas d'éruption cutanée. On note surtout la présence de contractures nettes, mais d'intensité modérée : la raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski existent, mais le signe de Babinski est absent.

La température est de 38°9, le pouls ralenti à 64 est irrégulier, les urines atteignent le litre, quant au psychisme il est intact.

La ponction lombaire décèle la présence d'un liquide céphalo-rachidien très louche contenant 150 éléments par mm³, avec de nombreux polynucléaires altérés, mais sans aucun élément microbien, ni à l'examen direct ni à la culture. L'injection intrarachidienne de 0 cm³, 5 d'endoprotéine méningococcique est immédiatement pratiquée, sans aucune réaction consécutive.

Le 28 avril, état stationnaire, fièvre matinale : 38°6. On fait une deuxième injection de 0 cm³, 5 d'endoprotéine intra-rachidienne qui est suivie d'une très violente réaction générale avec ascension thermique à 40°.

Le 29 avril, amélioration considérable, disparition de la céphalée, disparition de la fièvre : 37°4 matin et soir. Injection de 10 cm³ de lait intramusculaire.

Le 30 avril, l'amélioration ne persiste pas complètement, la

fièvre remonte à 38°2, la céphalée réapparaît. On pratique alors une injection *intrarachidienne* de 0 cm³ 5 d'endoprotéine. On fait une injection simultanée de 10 cm³ de lait intramusculaire. On note peu après une forte réaction générale avec ascension thermique à 39°2.

Le liquide céphalo-rachidien est déjà moins trouble, il contient toujours en abondance des polynucléaires altérés, mais aucun germe microbien.

Le 1^{er} mai, amélioration considérable. Diminution des contractions. Chute thermique définitive à 37°. A partir du 1^{er} mai, la convalescence se poursuit de jour en jour : la température restant en plateau à 37°. Il se produit néanmoins une petite rechute thermique éphémère le 17 mai, en rapport avec des douleurs à type de névralgie sciatique.

La malade quitte l'hôpital le 25 mai 1927, sans séquelle et complètement guérie. Revue le 23 juin et tout récemment, la guérison s'est maintenue.

En résumé : méningite cérébro-spinale moins grave que la précédente. Peut-être eut-elle été justiciable de la seule serothérapie ? Il n'en est pas moins vrai que l'amélioration fut évidente après deux injections intrarachidiennes d'un demi centimètre cube d'endoprotéine et qu'elle s'accrut après une troisième injection d'un centimètre cube et demi. Les deux dernières injections furent suivies de réaction générale violente avec forte fièvre précédant une amélioration marquée. La guérison fut rapide et complète. Il est intéressant de noter que l'endoprotéine seule fut employée

comme traitement ainsi que dans les deux cas précédents et que les malades guérissent sans séquelle.

Observation V (publiée par M. Cathala à la Société de pédiatrie, le 21 juin 1927).

Méningite aigue purulente guérie par l'endoprotéine.

Enfant âgée de 18 mois qui fit dans mon service un premier séjour de 48 heures à propos d'une otite qui avait été opérée en chirurgie. Emmenée presque aussitôt par ses parents, cette enfant fit chez elle, du 20 janvier au 11 février, une maladie aigue fébrile interprétée comme broncho-pneumonie. Ramenée le 11 février dans le service avec une température élevée, elle ne présentait aucun symptôme d'une affection pulmonaire, et, par contre, un syndrome méningé évident, rétraction de la nuque contracturée en hyperextension opisthotonos, signe de Kernig, raie méningitique, vomissements. Une ponction lombaire ramena un liquide louche avec culot purulent, dans lequel nous n'avons pu ni par culture, ni par examen direct, isoler aucun germe. Croyant à une méningite aigue otitique, nous avons fait par acquies de conscience $4/10$ de cm^3 d'endoprotéine méningococcique intra-rachidien et 10 cm^3 de sérum antipneumococcique ; dès le 3^e jour, la température tombait à 37° . Nous avons continué pendant 3 jours les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine : $1/2 \text{ cm}^3$, $3/4 \text{ cm}^3$, 1 cm^3 . A ce moment le liquide étant redevenu limpide, et les symptômes de réaction méningée s'atténuant, le traitement est suspendu. L'enfant sort guérie 20 jours plus tard. Le contrôle bactériologique manque à cette observa-

tion, mais il nous paraît certain qu'il ne s'est pas agi d'une méningite puriforme aseptique, et nous croyons fermement qu'il s'est agi d'une méningite à méningocoques.

*
* *

Les différentes observations que nous venons de citer montrent l'effet favorable des injections d'endoprotéine seules ou associées à la sérothérapie. Elles appellent toutefois quelques réflexions.

1^o) Les injections intrà-rachidiennes faites à faibles doses n'ont été suivies d'aucune réaction et n'ont pas paru améliorer nettement les malades.

2^o) Les injections faites à doses plus fortes ont permis d'enregistrer une réaction souvent intense : élévation thermique précédée souvent d'un frisson, on a pu noter parfois une accentuation des phénomènes méningés : augmentation de la céphalée, de la raideur de la nuque, du Kernig. Ces signes diminuèrent assez rapidement, presque toujours le lendemain la température était descendue d'un degré — parfois plus — et c'est à partir de cette forte réaction que l'évolution de la maladie se dessina nettement vers la guérison.

3^o) Les cas qui ont le plus nettement guéri ont guéri sans sérothérapie.

On peut donc affirmer que l'endoprotéine thérapeutique rachidienne et musculaire a été la cause de la guérison, mais il semble qu'elle ait agi surtout par choc et non par vaccination progressive de l'organisme qui n'aurait pas eu le temps de s'effec-

tuer étant donné la rapidité avec laquelle l'amélioration s'est produite.

Cette sédation rapide des signes peut être comparée à celle qui suit quelquefois une injection de sérum soit intra-veineuse, soit intra-rachidienne — en quelques heures on observe une rémission des symptômes, mais cette rémission n'est que passagère, elle est probablement due à un choc protéinique.

Sans conclure dès maintenant d'une manière absolue, nous tenons à mettre en relief ce rôle de choc thérapeutique, mais il va de soi qu'il s'agit là d'un choc un peu spécial et qui n'est pas le fait de n'importe quel vaccin, puisque les effets favorables de l'endoprotéine sont autrement démonstratifs que ceux des autres vaccins.

CHAPITRE IV

Action de l'Endoprotéine chez le nourrisson

Il nous a paru utile de traiter à part l'action de l'endoprotéine chez le nourrisson, les résultats n'étant malheureusement pas aussi satisfaisants que chez l'adulte et étant malheureusement à peu près nuls. On sait d'ailleurs la gravité particulière de la méningite cérébro-spinale du nourrisson et toutes les difficultés de son traitement. Le professeur Marfan y a maintes fois insisté dans son enseignement et récemment encore il montrait combien difficile était chez le tout jeune enfant une sérothérapie. Les injections intra-ventriculaires faites parfois n'empêchent pas le plus souvent la mort.

L'endoprotéine méningococcique ne serait malheureusement ici plus efficace que le sérum. Aucun résultat favorable n'a été enregistré depuis les observations citées dans la thèse de M. Luton en 1926. M. Reilly nous a signalé quatre cas soignés récemment par lui et qui, tous ont été suivis de mort. Il nous a été possible de suivre trois enfants soignés à l'Hôpital des Enfants-Malades dans le service de notre maître M. Lereboullet.

Dans les deux premières observations la sérothérapie et l'en-

doprotéinothérapie furent associées, dans la troisième l'endoprotéinothérapie fut seule instituée, et, comme on le verra, les résultats ne furent pas plus heureux que dans les cas cités plus haut.

Observation VI. — Méningite cérébro-spinale grave chez un enfant d'un an, traitée par le sérum, puis par l'endoprotéine. Mort rapide.

Enfant âgé d'un an 1.2 amené à l'Hôpital des Enfants-Malades dans le service du Docteur Lereboullet, le 10 avril 1928, avec des signes nets de méningite : tension de la fontanelle, hyperextension de la tête, raideur des membres. Le liquide céphalo-rachidien est louche. A l'examen de laboratoire on trouve des polynucléaires, des méningocoques intra-cellulaires, de l'hyperalbuminose et on note l'absence de sucre.

On fait 80 cc. de sérum antiméningococcique :

20 cc. intra-rachidien
30 cc. intra-musculaire
30 cc. sous-cutané.

On ne note aucune amélioration, le lendemain la température est à 40°, et les signes méningés plus accentués. On injecte alors *un centimètre cube d'endoprotéine* ; la température monte à 40°4 pour redescendre le lendemain matin à 38°9.

Deux jours après devant la persistance des signes, on fait une nouvelle injection *d'un centimètre cube d'endoprotéine*. On note alors une faible réaction thermique, mais la température reste élevée, oscille entre 40 et 40°4 et l'enfant meurt le 15 avril.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Observation VII. — Méningite cérébro-spinale traitée à la fois par le sérum et l'endoprotéine. Mort le 12^e jour.

Enfant âgé de trois ans entre le 21 février également avec des signes nets de méningite, ayant un liquide céphalo-rachidien louche, contenant de nombreux éléments cellulaires, est traité par le sérum antiméningococcique. On lui injecte une première fois 60 cc. intra-rachidien et 40 centimètres cubes intra-musculaire. Une deuxième fois 50 centimètres cubes intra-rachidien et une troisième fois 60 centimètres cubes toujours par la voie lombaire. Devant l'accentuation des signes, chaque jour plus nets, on fait une injection d'endoprotéine intra-musculaire d'un demi centimètre cube. Le lendemain, la température est tombée à 38°. On fait une deuxième injection d'endoprotéine qui est suivie le soir d'une violente réaction : la température est à 40°8.

Le lendemain 25 février, la température est à 39°, on injecte 60 centimètres cubes de sérum intra-rachidien.

Le 27 février, on refait une autre injection intra-rachidienne de 60 centimètres cubes de sérum. L'état semble s'aggraver et le lendemain on recommence de nouvelles injections d'endoprotéine 1/2 cc. intra-rachidien et 1/2 cc. intra-musculaire. Aucune amélioration ne se manifestant, on tente une troisième fois l'action du sérum. Cet essai thérapeutique ne fut pas plus heureux que précédemment et l'enfant meurt le 2 mars.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, il s'agit d'une méningococcémie grave ayant résisté à la sérothérapie et à l'endoprotéinothérapie. Il convient cepen-

dant de remarquer que chaque injection d'endoprotéine est suivie le lendemain d'une chute thermique beaucoup plus prononcée que celle suivant les injections de sérum.

Observation VIII. — Méningite cérébro-spinale traitée par l'endoprotéine.

L'enfant P... (Jean) âgé de 6 mois est amené à l'Hôpital des Enfants Malades le 12 octobre 1927, parce que, depuis le 2 octobre, il est très nerveux, il crie, s'agite et semble souffrir des dents. D'après le médecin qui l'a vu et a conseillé son entrée à l'hôpital, cet enfant n'aurait eu ni fièvre, ni vomissement, mais aurait présenté, depuis le début de l'hyperesthésie cutanée, de la tension de la fontanelle, de l'hyperextension de la tête et de la raideur des membres inférieurs, signes qui s'accroissent chaque jour. A son entrée, la température est à 39°. On fait *une ponction lombaire* et on ramène un liquide très hypertendu, à peine louche, hyperalbumineux, de nombreux polynucléaires, mais pas d'éléments microbiens.

Le 13 octobre. Même état, la température est tombée à 37°9. On fait *une deuxième ponction lombaire*. Le liquide est toujours hypertendu mais *plus louche* et *plus jaune* que la veille. Grosse polynucléose avec certains polynucléaires altérés, quelques lymphocytes — 1 diplocoque extra-cellulaire, gram négatif.

Le soir, la température est à 39°. On injecte dans le canal rachidien *1/2 centimètre cube d'endoprotéine*, et on en fait *1/2 centimètre cube sous-cutanée*.

Le 14. La température est descendue à 37° ; l'enfant semble

mieux, la fontanelle est moins tendue, mais la raideur de la nuque qui est en hyperextension persiste.

Le 15, même hyperextension de la tête, même raideur de la nuque et des membres inférieurs, pas de vomissements, fontanelle moins tendue. *Une nouvelle ponction lombaire* montre un liquide très louche. On fait une injection intra-rachidienne d'*112 cc. d'endoprotéine*.

Le 16, même état, mais la température est à 37° et le liquide céphalo-rachidien est beaucoup plus clair.

Traitement : $1/2$ centimètre cube d'endoprotéine intrarachidien.

$1\frac{1}{2}$ centimètre cube sous-cutané.

Le soir la température est à 40° .

Le 17, les signes méningés persistent cependant moins intenses. Le liquide céphalo-rachidien qui était clair la veille est devenu louche.

Le 18, aucune modification de l'état, ni général, ni local ; la température est à $38^{\circ}5$; par la ponction lombaire on ramène un liquide louche. On fait alors une nouvelle injection intrarachidienne mais de *1 centimètre cube*. On ne note pas d'ascension thermique le soir.

Le 19, les signes méningés s'accroissent, l'hyperextension de la tête est aujourd'hui très marquée, la raideur des membres est peut-être moins prononcée, la température est à 38° . Le louche du liquide céphalo-rachidien persiste.

Le 20, l'état est stationnaire. On fait une nouvelle injection

intra-rachidienne d'un centimètre cube d'endoprotéine et une injection sous-cutanée d'1\2 centimètre cube. La mort survient dans la soirée.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Dans cette observation, l'endoprotéinothérapie a été pratiquée seule. A la suite de la première injection on a constaté une diminution de la température, mais aucune autre amélioration. La deuxième injection ne fut pas suivie de réaction thermique cependant le lendemain la température est descendue à 37°, le liquide céphalo-rachidien est redevenu clair, malgré cela les signes méningés sont aussi prononcés. La troisième injection fut suivie d'une réaction thermique, avec chute le lendemain à 37°6. Mais le liquide céphalo-rachidien est louche de nouveau, les signes méningés persistent et vont s'accroître malgré de nouvelles injections. L'échec de la méthode a donc été complet, à quoi faut-il l'attribuer ? Peut-être à des doses insuffisantes au début ? Peut-être à d'autres causes ?

Dans l'observation VI la sérothérapie est pratiquée tout d'abord, puis devant son insuccès on tente l'endoprotéinothérapie laquelle ne donne pas de meilleur résultat. On pourrait peut-être accuser l'emploi d'une dose trop minime d'endoprotéine, l'enfant ayant réagi faiblement après l'injection.

Dans l'observation VII, on pratique simultanément la sérothérapie et la protéinothérapie. Le résultat est également négatif ; on avait du reste cité déjà quelques cas chez l'adulte où l'intrication de ces deux méthodes n'avait pas été favorable.

Enfin dans l'observation VIII, la protéinothérapie est pratiquée seule. Même insuccès.

A quoi faut-il attribuer ces échecs ? la thérapeutique ayant été différente dans les trois cas.

A une dose insuffisante d'endoprotéine ? A l'emploi simultané de la sérothérapie et de l'endoprotéinothérapie ? A la gravité exceptionnelle de la méningite cérébro-spinale du nourrisson ? Il est difficile de répondre actuellement et on ne peut que constater les faits.

La gravité est certaine mais dans ces trois cas, pris dès le début, on pouvait espérer agir plus nettement. Il faut se rappeler toutefois que la vaccinothérapie en général est particulièrement malaisée chez le nourrisson car l'immunisation active est chez lui difficile à réaliser. Comme l'ont remarqué récemment encore MM. Lereboullet et G. Boulanger-Pilet, « on sait qu'il est « bien difficile de pratiquer une immunisation active chez les « enfants de moins d'un an comme l'ont montré Ribadeau-Dumas, Loiseau et Lacomme, et comme Chevalley et nous-mêmes avons pu le vérifier. Cette impossibilité d'immunisation est d'ailleurs commune à tous les jeunes et Zoeller a vu « qu'en l'occurrence le jeune cobaye se comportait comme le « nourrisson de moins d'un an : chez tous ces sujets la vaccination reste inopérante ».

Au surplus, il n'y a même pas chez le nourrisson la réaction de choc qui permettrait une action thérapeutique. Nous avons été très frappé de cette absence presque totale de réaction aux

injections intra-rachidienne d'endoprotéine, même à doses relativement élevées. L'immunisation passive par la sérothérapie n'est malheureusement pas plus facile à obtenir et il semble bien que devant la méningite cérébro-spinale du nourrisson on soit particulièrement désarmé.

CHAPITRE V

L'endoprotéine n'est pas spécifique de la méningite cérébro-spinale

Qu'appelle-t-on vaccination spécifique ? Nous en trouvons la définition exacte dans "Les recherches expérimentales sur l'infection chancreuse, par MM. P. Teissier, J. Reilly et F. Rivalier « la vaccinothérapie spécifique réside dans la provocation de « phénomènes inflammatoires généraux, par l'apport de l'antigène « ou protéine spécifique chez un sujet infecté, devenu sensible à « l'égard de cet antigène ; c'est la mise à profit d'un état passager « d'intolérance qui rapidement d'ailleurs fera place à la désensibilisation ». Dans la vaccination chancreuse l'introduction de la protéine microbienne met en jeu un processus spécifique, grâce à l'intervention de lysines (sensibilisatrices) antérieurement développées dans les humeurs, qui attaque l'antigène injecté.

Chez les méningitiques, les phénomènes constatés après l'inoculation d'endoprotéine sont les mêmes que ceux survenant chez le sujet normal. — Trois heures environ après l'injection commence la réaction caractérisée par une forte ascension thermique qui n'est que passagère, le lendemain le plus souvent, la

température est redescendue à la normale. On note parfois aussi un frisson ou quelques frissonnements.

Les réactions étant les mêmes chez les sujets sains et les sujets atteints de méningococcie permettent d'affirmer qu'ils ne sont pas sensibilisés vis-à-vis des produits constitutifs du ménin-gocoque. L'intra-dermo-réaction, toujours identique chez l'individu normal et chez le méningétique prouve l'absence de toute sensibilisation au cours de la méningite et démontre également que l'injection d'endoprotéine ne met pas en jeu de processus spécifique à toute vaccination spécifique.

De même le taux des anticorps varie, dans la vaccination, il augmente. Si nous continuons à comparer les deux affections nous voyons que chez un malade atteint du chancre mou le taux des anticorps augmente pendant l'évolution de la maladie et au cours du traitement ; tandis que chez un malade atteint de méningococcie et traité par injections d'endoprotéine, le taux des anticorps reste sensiblement le même, au cours de la maladie et du traitement, qu'avant la maladie. Ceci permet donc encore de dire que l'endoprotéine n'est pas spécifique des méningococcies. Du reste, la rapidité avec laquelle se manifeste l'amélioration de l'état général, et la rapidité avec laquelle disparaissent les méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien, sauf dans les méningites avec symptômes cérébraux très accentués éloigne toute idée de vaccination spécifique. Celle-ci n'aurait vraisemblablement pas eu le temps de se produire. Il faut plutôt attribuer cette amélioration à une action de choc.

Une autre preuve de la non spécificité de l'endoprotéine est que si l'on fait à un individu des injections répétées de petites doses d'endoprotéine, les effets consécutifs à chaque injection sont les mêmes que ceux de l'injection précédente, à condition toutefois que les doses soient identiques. Le sujet n'est donc pas immunisé vis-à-vis de cette endoprotéine. Cette absence d'immunité est bien prouvée par l'existence des rechutes que nous avons pu constater au cours de méningites traitées par cette méthode. Ces rechutes montrent que l'action de l'endoprotéine n'est que passagère, qu'elle ne se fait sentir qu'au moment même de l'injection.

Toutes ces constatations nous amènent donc à conclure que l'endoprotéine dans le traitement des méningites cérébro-spinales et de toutes les méningococcémies n'agit vraisemblablement pas par vaccination spécifique mais par choc protéinique.

L'endoprotéine méningococcique a le grand avantage d'être aisément maniable et n'entraîne aucun des accidents que l'on a signalés à la suite d'injections intra-rachidiennes de diverses substances, notamment de certains vaccins. Peut-être a-t-elle, outre cette action de choc que nous venons d'analyser, une action plus directe et peut-être d'autres recherches montreront-elles comment il faut interpréter l'action curative observée. Même si elle n'a qu'une action de choc, il semble bien que par son emploi facile, elle doive être employée de préférence aux vaccins similaires.

CHAPITRE VI

Mise en œuvre du traitement

Les observations que nous avons plus haut reproduites montrent comment l'endoprotéine doit être employée et établissent qu'il est nécessaire d'obtenir une réaction pour que se produise la guérison. Il y aurait donc intérêt à connaître la dose optimale. Malheureusement cela est impossible, cette dose étant essentiellement variable avec les individus et avec le mode d'introduction. Ainsi, dans l'*observation I*, la guérison survient après l'injection d'endoprotéine, par voie intra-rachidienne, de 2 centimètres cubes ; dans l'*observation II*, la même dose fut insuffisante par voie intra-musculaire, il fallut aller jusqu'à 4 centimètres cubes par cette même voie. Il faut donc tâtonner avant d'arriver à déclencher la réaction générale nécessaire pour obtenir un résultat favorable. L'état du liquide céphalo-rachidien est un bon guide lorsqu'on peut le suivre par des ponctions successives, ses modifications montrent l'action de l'endoprotéine injectée, surtout quand à la suite d'une injection avec réaction générale, il ne s'est produit qu'une atténuation des symptômes. La transformation du liquide peut alors indiquer qu'un résultat favorable a été obtenu.

Malgré l'impossibilité qu'il y a d'indiquer une dose optimale pour ces injections d'endoprotéine, on peut signaler quelques précisions dans la marche à suivre. Nous nous occuperons tout d'abord de l'adulte et de l'enfant chez lesquels le traitement doit être sensiblement le même.

Nous avons vu que :

1^{re}) *les injections sous-cutanées* ont une action indéniable bien qu'elles soient insuffisantes à déterminer une guérison. Elles doivent le plus souvent être associées aux injections intra-musculaires ou aux injections intra-rachidiennes.

2^o) *les injections intra-musculaires* sont certainement plus efficaces ; mais c'est moins dans les méningites proprement dites que dans les méningococcies primitives ou consécutives à une méningite qu'elles trouvent leur indication.

Déjà, dans la thèse de M. Luton, nous trouvons une observation de M. Apert dans laquelle une enfant de 14 ans guérie de méningite cérébro-spinale fut prise brusquement d'un accès fébrile avec petits frissons et sueurs qui ne dura qu'une journée; de tels accès se reproduisirent *tous les 3 jours régulièrement* en même temps que de petites taches purpuriques sur les membres inférieurs. L'hémoculture décèla dans le sang au moment d'un accès fébrile *le même méningocoque B*, qui avait déjà été décélé par culture lors de la méningite. La sérothérapie antiméningococcique fut pratiquée, mais ce n'est qu'après *1 mois d'accès intermittents* à peu près tous les *trois jours* et après avoir reçu *160 cm³* de sérum que l'enfant fut guérie.

Sortie de l'hôpital apyrétique depuis 10 jours, elle y revint 8 jours après atteinte de fièvre typhoïde (Eberth reconnu par hémoculture). La fièvre thyphoïde évolua normalement sauf, pendant la convalescence, une angine diphtérique bénigne qui guérit rapidement par le sérum de Roux. L'enfant part enfin guérie quand des accès pseudo-palustres réapparaissent de nouveau tous les 3 jours. L'hémoculture fut cette fois négative, mais le même *méningocoque B* put être retrouvé dans le rhino pharynx. La sérothérapie sous-cutanée ne donnant pas de résultat, on fait une première injection d'un *centimètre cube d'endoprotéine* par voie intra-musculaire. Le surlendemain au jour prévu (15 février), nouvel accès fébrile plus violent que les autres. On fait les jours suivants (17 et 18 février) deux nouvelles injections de 1 *cmc.* 5 d'endoprotéine par voie intra-musculaire. Les accès disparaissent définitivement et un ensemencement du rhino-pharynx pratiqué est négatif.

De la même façon, MM. Lereboullet et Boulanger-Pilet avaient publié en 1923 une observation de méningococcie suite de méningite cérébro-spinale avec accès fébriles espacés qui fut guérie par un stock-vaccin dû à M. Dopter. Il semble que, dans ces cas, l'endoprotéine intra-musculaire soit la médication de choix. C'est ainsi que l'observation II, due au Professeur Teissier, que nous avons rapportée, une méningococcémie pseudo-palustre fut jugulée par des injections intra-musculaires.

Ces injections intra-musculaires peuvent être associées aux injections intra-rachidiennes dans les méningites avérées. Elles

peuvent être faites à doses beaucoup plus élevées que les injections intra-rachidiennes. Lorsqu'on les associe aux injections intra-rachidiennes, il faut les faire à doses croissantes à mesure que les autres sont faites à doses décroissantes.

3° *Les injections intra-rachidiennes* sont la voie de choix dans les méningites déclarées. Elles ont souvent un effet rapide céphalo-rachidien il s'éclaircit, les méningocoques disparaissent parfois après une seule injection, d'autres fois après deux ou trois injections. En même temps l'amélioration des signes cliniques est manifeste : diminution de la céphalée, de la raideur de la nuque et des membres, la température qui s'élève brusquement au moment de la réaction ne tarde pas à s'abaisser avec la même brusquerie. La diurèse s'améliore et c'est l'un des faits les plus significatifs des deux observations de MM. Lereboullet et David que la polyurie manifeste qui suit les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine et permet d'espérer la guérison.

Il faut noter que cette action sur le liquide céphalo-rachidien et sur l'état général du malade ne s'effectue que lorsque la dose injectée a été insuffisante. Donc il faut se rappeler que si le liquide céphalo-rachidien reste louche et s'il n'y a pas d'amélioration, on peut augmenter la dose jusqu'à trois centimètres cubes. Dès que le liquide céphalo-rachidien commence à s'éclaircir, il faut en revanche diminuer la dose pour cesser complètement lorsque le liquide est redevenu tout à fait clair. Du reste nous avons signalé au début de ce travail le danger qu'il pou-

vait y avoir à faire une injection intra-rachidienne d'endoprotéine lorsque le liquide est clair.

Les injections intra-rachidiennes doivent donc être employées de préférence dans les méningites cérébro spinales déclarées. Il faut les commencer à *doses plutôt faibles*, en tâtant la réaction du malade, et les *augmenter progressivement* si l'on n'a ni réaction, ni résultat favorable. En général, il convient *de les espacer de deux ou trois jours*.

Faut-il les associer à la sérothérapie ? La question est discutable, car il semble qu'elles soient d'autant plus efficaces qu'il n'y a pas eu de sérothérapie préalable. Toutefois, dans un cas pris dès son début, on peut se demander s'il faut toujours abandonner le bénéfice possible de la sérothérapie. Les faits à cet égard ne permettent pas de conclusion formelle. A en juger par quelques-uns d'entre eux, on est autorisé, pourtant, à se passer parfois complètement de la sérothérapie.

En revanche, il est bon d'associer aux injections intra-rachidiennes d'une part les injections intra-musculaires d'endoprotéine (utile contre la méningococcémie) d'autre part d'autres médications comme les injections de lait et parfois les abcès de fixation qui peuvent être des adjuvants utiles. Les indications de ces diverses méthodes dérivent de l'évolution de chaque cas, et on ne peut fixer de règles formelles.

Chez le nourrisson. Il est encore plus difficile de fixer une posologie, les résultats thérapeutiques étant jusqu'à maintenant bien peu encourageants. Il semble cependant que la dose à

injecter soit proportionnellement plus forte chez lui que chez l'adulte, car le tout jeune enfant présente en général peu de réaction. Il faut de plus employer assez largement les médications adjuvantes. La sérothérapie peut ici être employée préalablement bien qu'elle semble particulièrement peu efficace. Malheureusement la médication des méningites cérébro-spinales du nourrisson est particulièrement désespérante.

CONCLUSIONS

- I. — Les insuccès de plus en plus fréquents du sérum anti-méningococcique dans les méningites cérébro-spinales ont amené à rechercher d'autres médications biologiques et notamment à essayer la vaccinothérapie. Les endoprotéines méningococciques préparées au Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses à l'Hôpital Claude Bernard, par M. Reilly et dont les premiers résultats ont paru dans la thèse de M. Luton, ont à cet égard une importance particulière. Les résultats thérapeutiques obtenus par injections intra-musculaires ou intra-rachidiennes sont assez satisfaisants, sauf chez le nourrisson, pour qu'on puisse espérer obtenir de cette méthode des effets thérapeutiques relativement constants.
- II. — Les injections d'endoprotéine, même intra-rachidiennes semblent sans danger malgré la violence des réactions. Il y a tout lieu d'en continuer l'emploi, chaque fois que l'indication s'en présente.
- III. — Les injections d'endoprotéine peuvent être associées à la sérothérapie ou employées isolément. Les cas jusqu'à présent observés, semblent indiquer que la seconde méthode est supérieure à la première. Mais l'emploi antérieur de la sérothérapie intra-rachi-

dienne n'est pas une contre indication à l'usage des injections d'endoprotéine.

IV. — Les injections intra-musculaires sont en effet un moyen puissant d'enrayer les accidents de méningococcémie et notamment la fièvre pseudo-palustre survivant à la méningite.

Les injections intra-rachidiennes doivent être employées lors de méningite évidente et peuvent être répétées jusqu'à l'apparition de la réaction favorable.

V. — Les injections d'endoprotéine intra-rachidienne ou intra-musculaire paraissent, en effet, n'agir qu'autant qu'elles provoquent une réaction générale assez intense. Cette réaction est-elle l'effet d'une vaccination spécifique ? Il ne le semble pas et les faits paraissent établir qu'il s'agit surtout d'un choc protéinique. Mais l'endoprotéine méningococcique actuellement serait la meilleure médication à instituer pour provoquer ce choc curateur.

VU, le Président :

Pierre TEISSIER.

VU :
Le Doyen,
ROGER.

VU
et permis d'imprimer :
LE RECTEUR
de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Luton. — Les protéines méningococciques, leur emploi dans le traitement des méningococcies.

(Thèse Paris 1926).

Nicolle, Debains et Jouan. — Sur les méningocoques et les sérums antiméningococciques.

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 20 Juillet 1917.

Boidin. — *Société Médicale des Hôpitaux (14 Mai 1926).*

P. Teissier. — Leçon clinique à l'Hôpital Claude Bernard *(juin 1925).*

Lesné, Marquézy et Lambling. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris (16 Juillet 1926).*

P. Lereboullet et G. Boulanger-Pilet. — Méningite cérébro-spinale. Septicémie méningococcique secondaire - Guérison par vaccinothérapie.

Société de Pédiatrie (19 Juin 1923).

P. Teissier, J. Reilly et E. Rivalier. — Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse.

P. Lereboullet et Marcel David. — Deux cas de méningite cérébro-spinale aiguë, guéris par les injections intrarachidiennes d'endo-protéine méningococcique sans sérothérapie.

Société de Pédiatrie (21 Juin 1927).

Cathala. — *Société de Pédiatrie (21 Juin 1927).*

Apert. — *Société de Pédiatrie (21 Juin 1927).*

PARIS
LES PRESSES MODERNES
45, Rue de Maubeuge

1928

